

ヒト副腎およびその病変における Urocortin1, Stresscopin/Urocortin3, CRF受容体の 発現とその意義

著者	福田 剛
号	3381
発行年	2006
URL	http://hdl.handle.net/10097/23007

氏 名（本籍） ふく だ つよし
福 田 剛

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 3 8 1 号

学位授与年月日 平 成 18 年 3 月 1 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 13 年 3 月 31 日
大阪大学大学院基礎工学研究科修了

学 位 論 文 題 目 ヒト副腎およびその病変における Urocortin 1,
Stresscopin/Urocortin 3, CRF 受容体の発現と
その意義

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 笹 野 公 伸 教授 伊 藤 貞 嘉

教授 荒 井 陽 一

論文内容要旨

Urocortin 1 (Ucn 1), Urocortin 3/Stresscopin (Ucn 3/SCP) は corticotropin-releasing factor (CRF) ペプチドファミリーに属する近年新たに発見されたペプチドである。Ucn 1は CRF 受容体亜型である CRF₁ 型受容体 (CRF₁) および 2 型受容体 (CRF₂) の双方に結合する一方, Ucn 3は CRF₂ にのみ特異的に結合することが知られている。近年副腎で局所的に産生された CRF ファミリーペプチドが副腎皮質の作用を制御するという可能性が提唱されてきている。そこで, 本研究ではヒト正常副腎あるいはその病変における Ucn 1, Ucn 3 およびその受容体である CRF 受容体の局在の発現動態を, 免疫組織化学あるいは mRNA *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて検討し, その意義を考察した。免疫組織化学の結果, Ucn 1は正常副腎の髄質で著明な発現が見られた。一方 Ucn 3は主に皮質でその発現が認められた。また CRF₁ および CRF₂ は皮質の束状層, 網状層で発現が見られたが, 髄質ではあまり発現は認められなかった。鏡面像切片を用いた解析では, 副腎皮質において 85%以上の細胞で Ucn 3と CRF₂ の共存が見られた。mRNA *in situ* ハイブリダイゼーション法の結果は, 免疫組織化学と同様であった。ヒト胎児副腎において, Ucn 1, Ucn 3 および CRF 受容体は胎児層, 永久層で発現が認められ, 胎児の発達時期によって経時的な発現変化を示していた。また褐色細胞腫, 副腎皮質腺腫, 副腎皮質癌においては, Ucn 1, Ucn 3 および CRF 受容体のすべての発現が見られたが, 正常副腎に比べて発現レベルは低下しており, 副腎細胞の腫瘍化によってこれら全ての発現量が低下していることが想定された。これらの結果より, Ucn 1, Ucn 3, CRF 受容体はヒト副腎皮質および髄質で発現し, 副腎皮質内の生理機能に重要な役割を果たしていることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

人体におけるストレス反応として従来の Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis を通した内分泌学的機序に加え、種々のストレスを直接受ける末梢組織内での対応機構も注目されてきている。Urocortin 1 (Ucn1), Urocortin 3/Stresscopin (Ucn3/SCP) は HPA axis の中心をなしている corticotropin-releasing factor (CRF) ペプチドファミリーに属する近年新たに発見された神経ペプチドであり、種々の末梢組織でその発現が報告され大きな注目を集めている。Ucn1 は CRF 受容体Ⅱ型である CRF₁ 型受容体 (CRF₁) および 2 型受容体 (CRF₂) の双方に結合する一方、Ucn3 は CRF₂ にのみ特異的に結合する。すなわちこれらの神経ペプチドの発現動態とあわせてこれらの特異的な受容体発現を検討する事がこの神経ペプチドの生理学的あるいは病態生理学的意義を考えるにあたり極めて重要となる。一方近年 HPA axis のいわば最終標的臓器である副腎で局所的に産生された CRF ファミリーペプチドが副腎皮質の作用を制御するという可能性も提唱されてきたが、未だこれらの神経ペプチド及びその受容体の発現をヒト副腎で検討した報告はない。そこで今回東北大学大学院医学系研究科病理学専攻福田剛君はヒト副腎及び腫瘍を含む種々の病変の組織標本を対象として、mRNA in situ hybridization 法、鏡画像を用いた同一細胞での神経ペプチドとその特異的受容体の発現の検討を含む形態学的技法を縦横に駆使し、この課題の解明に取り組んだ。福田君は今回これらの研究成果を“ヒト副腎およびその病変における Urocortin 1, Stresscopin/Urocortin 3, CRF 受容体の発現とその意義”と題して博士論文として提出した。特にこの論文の中で福田君はヒト正常副腎ではこれら神経ペプチドの内でも Ucn1 は正常副腎の髄質で Ucn3 は主に皮質でその発現が認められるという局在性の差異を動物種を問わず初めてほ乳類で示し、同じウロコルチンペプチドでも副腎では異なる発現動態及び局在性を呈する事を明らかにした事実は意義深い。更にこれらの受容体である CRF₁ および CRF₂ が正常副腎皮質の束状層、網状層にほぼ限局して認められ、副腎皮質において 85 %以上の細胞で Ucn3 と CRF₂ の共存が見られたという研究成果は、Ucn3 が副腎皮質細胞局所での副腎皮質ホルモン合成、分泌を含めた種々の生物学的作用を制御している可能性を示している。この事は今後の細胞生物学あるいは生理学的技法を用いた更なる研究の端緒となる点からも極めて意義が大きい成果であると評価される。福田君は次にこれら神経ペプチド及びその特異的受容体の副腎における発現動態が発達及び腫瘍化によりどのような変化をとげるのかという課題に対して、実際のヒト胎児副腎、副腎腫瘍の病理組織標本を用いて解析を進めた。その結果ヒト胎児副腎においては Ucn1, Ucn3 および CRF 受容体は胎児層、永久層で発現が認められ、胎児の発達時期によって経時的な発現変化を示す事を報告した。また褐色細胞腫、副腎皮質腺腫、副腎皮質癌においては、Ucn1, Ucn3 および CRF 受容体のすべての発現が見られたものの、正常副腎に比べて発現レベルは低下しており、副腎細胞の腫瘍化によってこれら全ての発現量が低下していると結論づけた。以上より本論文は UCN1, UCN3 及びその受容体である CRF 受容体の発現動態をヒト副腎及びその病変で初めて報告し、あわせてその生物学的意義も考察した内容であり医学博士課程の学位論文としてふさわしい内容を有していると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。